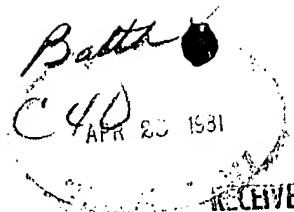




Loc
756



#19

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:

APR 22 1981

TACHI et al

GROUP 120

Serial No. 024,111

Group: 125

Filed: March 26, 1979

Examiner: E. Roberts

For: NOVEL HYDROCORTISONE DERIVATIVE

CLAIM TO PRIORITY UNDER 35 USC 119

Honorable Commissioner of Patents and Trademarks
Washington, D. C. 20231

Sir:

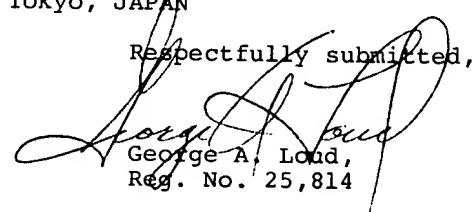
The benefit of the filing date of the following prior foreign application filed in Japan, under the International (Paris) Convention for the Protection of Industrial Property (Stockholm Act July 14, 1967) is hereby requested and the right of priority provided in 35 USC 119 is hereby claimed.

JAPAN No. 53 36251 Filed March 29, 1979

In support of this claim, filed herewith is a certified copy of said original foreign application filed in the Japanese Patent Office at the following address:

Tokkyocho
Kasumigaseki, 1-chome
Chiyoda-ku, Tokyo, JAPAN

Respectfully submitted,



George A. Loud,
Reg. No. 25,814

KENWAY & JENNEY
Suite 503
1725 Jefferson Davis Hwy.
Arlington, VA 22202
Telephone: 979-1960

Dated: March 3, 1981



044-024
March 20, 1981
A. 12

日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 1978年3月29日

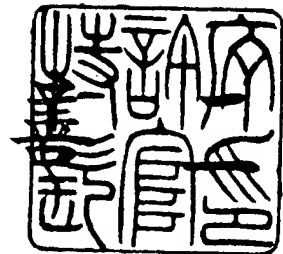
出願番号
Application Number: 昭和53年特許願第36251号

出願人
Applicant(s): 大正製薬株式会社

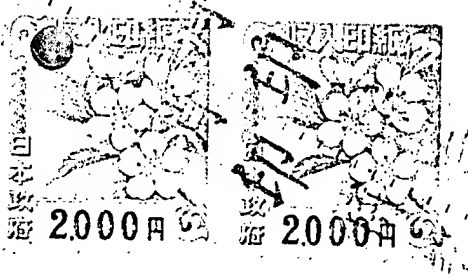
1978年2月23日

特許庁長官
Director-General,
Patent Office

熊谷



出証昭 54-3661



(4,000円)

特 許 願

昭和53年3月29日

特許庁長官 殿

1. 発明の名称

ヒドロコルチゾン^{ユウイタイ}誘導体

2. 発 明 者

東京都^{トシマクタダ}豊島区高田3丁目24番1号

大^{タイ}正^{セイ}製^{セイ}薬株式会社内

峯^{ミネ}野^ノ徳^{トク}明^{メイ}(ほか5名)

3. 特許出願人

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(281) 大正製薬株式会社

代表者 上原 昭二



4. 代 理 人

〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号

大正製薬株式会社内

電話 東京 985-1111

弁理士 (7411) 北川 富造

方式
審査



53 036251

5. 添付書類の目録

(1) 明 細 書

1 通

(2) 委 任 状

1 通

(3) 願 書 副 本

1 通

6. 前記以外の発明者

トシマクタカダ
東京都豊島区高田3丁目2.4番1号

大正製薬株式会社内

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 館 | 安 | 英 |
| 同 | 所 | 道 | 下 | 彦 |
| 同 | 所 | 中 | 神 | 二 |
| 同 | 所 | 沢 | 田 | 郎 |
| 同 | 所 | 和 | 志 | 武 |

明 細 書

1. 発明の名称

ヒドロコルチゾン誘導体

2. 特許請求の範囲

17 α -ブチリルオキシ-21-プロピオニ
ルオキシ-11 β -ヒドロキシ-4-プレグネ
ン-3,20-ジオン

3. 発明の詳細な説明

本発明は、ヒドロコルチゾン誘導体に関する。
近年、副腎皮質ホルモン剤として、各種のコルチコステロイドが、臨床上抗リウマチ作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用、抗ショック作用などの目的のために使用されており、特に最近では、内服薬から局所に有効な外用薬としての利用が広がっており、またその種類も多岐に渡っている。特に、コルチコステロイドとして、その構造にメチル基、水酸基、ハロゲン（臭素、塩素、弗素）の導入されたもの、あるいは、エ

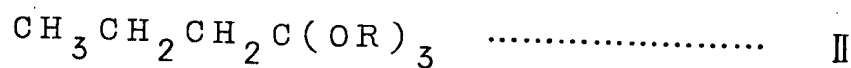
ステル化された水酸基やアセトニド化された水酸基が存在するものが多く、さらにそれらの誘導体が主であり、天然コルチコステロイドから、かなり変形、変換されたものとなっている。たとえば、トリアムシノロン、フル^オシノロンアセトニド、ベータメサゾン、デキサメサゾンなどやそれらの誘導体がそれである。確かに、これらは臨床上有用であるが全身作用など副作用も強い傾向にあり、臨床医の間では、ハロゲンの導入された構造による副作用などについて懸念する面もある。さらに、これらは、天然コルチコステロイド構造からかなり変形、変換された構造を有しているため、主体内の代謝、排泄が複雑になるため外用薬であってもかならずしも安全な薬剤とはいえない。

本発明者らは、こうした従来の抗炎症ステロイドにおける実情に鑑み、ハロゲンなどの置換基の入らない、天然コルチコステロイドに近い化学構造のものでありながら、優れた局所抗炎症作用を有するステロイドを得ることを目的として種々検討した結果、 17α -ブチリルオキシ-21-ブ

ロピオニルオキシ - 11 β - ヒドロキシ - 4 - プ
 レグネン - 3,20 - ジオン (ヒドロコルチゾン
 17 - ブチレート 21 - プロピオネート 以下
 化合物 I という。) が他のヒドロコルチゾン誘導
 体に比較し、格別に強力な局所抗炎症作用を有す
 るとともに、市販の外用ステロイド剤にも優って
 いるものであることを発見し本発明を完成した。

化合物 I は種々の方法にて合成されるが好まし
 い例を挙げれば以下のとおりである。

まずヒドロコルチゾンに次式であらわされる化
 合物 II を



(式中 R はメチル基、エチル基、プロピル基、
 ブチル基、アミル基等の低級アルキル基を示す。)
 反応させ、17 α , 21 - (1' - アルコキシ - 1'
 - プロピル - メチレンジオキシ) - 11 β - ヒド
 ロキシ - 4 - プレグネン - 3,20 - ジオン (III)
 とし、次いでこれを酸による開裂反応に付して、
 ヒドロコルチゾン 17 - ブチレート (IV) を得
 る。得られた化合物 IV の 21 位水酸基をアシル化

すれば、化合物 I が得られる。アシル化の方法としては、常法通り、プロピオン酸のハロゲン化物（臭化物、塩化物）や無水物などを用い、通常ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基の存在下に、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼンなどの溶媒で反応させる。無水物を使用する場合、ピリジン中室温 2 ～ 3 時間で反応が通常完結するが、ハロゲン化物を使用した場合は、0 ～ 10℃ に冷却してやり、反応時間は約 3 ～ 5 時間にするとよい。反応終了後、反応液を氷水にあげ常法に従って生成物を抽出しても、また反応液をそのまま減圧下に濃縮して生成物を得てもよいが、いずれにしても再結晶あるいはカラムクロマトグラフィーなどにより精製して化合物 I を得る。

このようにして得られた化合物 I は、強力な局所抗炎症作用を有し、臨床上皮膚疾患例えば、急性慢性湿疹、脂漏性湿疹、アトピー性皮膚炎、小児湿疹、接触皮膚炎、尋常性乾癬などの疾患の治療に用いることができる。このために各種の剤形

が工夫されており軟膏、クリーム剤としてのみならず、ローション、液状塗布剤、貼布剤あるいはパウダーなどに適用することができる。

本発明で得られる化合物 I は、抗炎症作用がきわめて優れており、ヒドロコルチゾンの他のジェステルと比較し格段に強力である。このことはヒドロコルチゾン 17, 21 - ジェステルの作用発現はエステルの種類及び組合わせにより大きな影響を受けるものと思われる。また、化合物 I は天然コルチコステロイドに近い構造を有し、ハロゲンなどの置換基を有しているものでないにもかかわらず、これらに優る効力を有していた。このような抗炎症作用の^評価は、臨床的にも裏づけされている血管収縮試験法（パッチテスト法）によっておこなった。以下その結果を試験例として挙げる。

試験例

化合物（I）及びその他の表 1 に挙げる化合物をそれぞれ白色ワセリンをベースとした 0.1% の

濃度の軟膏に調製した。これを成人健康男子の両手前腕部にランダムに貼布して、4時間後に除去し、さらに4時間後に判定をおこなった。判定は蒼白化の程度を++，+，±，-の4段階に分け、それぞれ3点，2点，1点，0点の得点を与え、被験者30名の結果を集計して表1の総得点と平均を得た。総得点は、得点の合計を示し平均は、その総得点を被験者の数で除した値である。

表 1

| 化 合 物 名 | 総 得 点 | 平 均 |
|------------------------------|-------|------|
| 化合物 I | 74 | 2.47 |
| ヒドロコルチゾン 17,21-ジアセート | 47 | 1.57 |
| ヒドロコルチゾン 17-アセート 21-プロピオネート | 50 | 1.67 |
| ヒドロコルチゾン 17-アセート 21-ブチレート | 10 | 0.33 |
| ヒドロコルチゾン 17-プロピオネート 21-アセート | 54 | 1.80 |
| ヒドロコルチゾン 17,21-ジプロピオネート | 61 | 2.03 |
| ヒドロコルチゾン 17-プロピオネート 21-ブチレート | 58 | 1.93 |
| ヒドロコルチゾン 17-ブチレート 21-アセート | 55 | 1.83 |
| ヒドロコルチゾン 17,21-ジブチレート | 47 | 1.57 |
| ヒドロコルチゾン 17-バシレート 21-アセート | 58 | 1.93 |
| ヒドロコルチゾン 17-バシレート 21-プロピオネート | 49 | 1.63 |
| ヒドロコルチゾン 17-バシレート 21-ブチレート | 38 | 1.27 |
| ヒドロコルチゾン 17-ブチレート | 51 | 1.70 |
| ベータメサゾン 17-バシレート | 60 | 2.00 |
| プラセボ軟膏 | 2 | 0.07 |

次に実施例を挙げる。

実施例 1

- (1) ヒドロコルチゾン 5.0 g を 5 ml のジメチルホルムアミドに溶解し、エチルオルトブチレート (bp 45~48° / 20 mm H_g) 5.0 ml を加え、さらに p-トルエンスルホン酸 200 mg を加え、110℃にて3時間加熱攪拌したのち、ピリジン 3 ml を加えて、減圧下溶媒等を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、アセトン-ヘキサン混液にて再結晶して、無色針状晶のヒドロコルチゾン 17,21-エチルオルトブチレート (Ⅲ) 3.0 g を得た。

mp 166~167℃

- (2) ヒドロコルチゾン 17,21-エチルオルトブチレート (Ⅲ) 2.5 g をメタノール 200 ml に溶解し、飽和修酸溶液 2.5 ml を滴下し、一夜室温にて放置した。反応終了後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムにて分画精製した。アセトン-ヘキサン混液にて再結晶し、ヒドロコルチゾン 17-ブチレー

ト (IV) 1.2 g を得た。mp 208~210℃

- (3) ヒドロコルチゾン 17-ブチレート (IV)
1.0 g をピリジン 5 ml に溶解し、無水プロピオン酸 2 ml を 0℃ にて加えたのち、室温にて一夜放置。反応液を氷水 100 ml 中に注ぎ攪拌後クロロホルム抽出し、希塩酸、水の順に洗浄し芒硝で乾燥し溶媒を留去した後ベンゼン-ヘキサン混液で再結晶すると無色柱状晶のヒドロコルチゾン 17-ブチレート 21-プロピオネート (I) 1.0 g が得られた。

mp 79~84℃

NMR δ (in C_5D_5N): 1.00 (3H, s) 1.00~1.30
(6H, m) 1.43 (3H, s) 4.48 (1H, m) 4.74 (2H,
d, d, $J=18H_z$, $6H_z$) 5.65 (1H, s)

なお、表 1 に掲げられている下記化合物は、上記実施例に準じて合成された。() 内は mp (℃) を示す。

ヒドロコルチゾン 17,21-ジアセテート (212~215)

ヒドロコルチゾン 17-アセテート 21-プロピオネート (156~162)

ヒドロコルチゾン 17-アセテート 21-ブチレート(141~142)
ヒドロコルチゾン 17-プロピオネート 21-アセテート(147~148)
ヒドロコルチゾン 17,21-ジプロピオネート(94~104)
ヒドロコルチゾン 17-プロピオネート 21-ブチレート(96~98)
ヒドロコルチゾン 17-ブチレート 21-アセテート(145~148)
ヒドロコルチゾン 17,21-ジブチレート(141~143)
ヒドロコルチゾン 17-バレレート 21-アセテート(78-79)
ヒドロコルチゾン 17-バレレート 21-プロピオネート(76~78)
ヒドロコルチゾン 17-バレレート 21-ブチレート(146~148)

特許出願人 大正製薬株式会社
代理人 弁理士 北川 富 造

手 続 補 正 書 (自 発)

昭和 5 3 年 8 月 9 日

特許庁長官 熊 谷 善 二 殿



1. 事 件 の 表 示

昭和 5 3 年 特 許 願 第 3 6 2 5 1 号

2. 発 明 の 名 称

ヒドロコルチゾン誘導体

3. 補 正 を す る 者

事 件 と の 関 係 特 許 出 願 人

住 所 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号

名 称 (281) 大 正 製 薬 株 式 会 社

代 表 者 上 原 昭 二

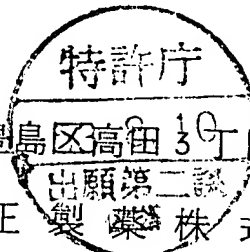
4. 代 理 人

住 所 〒171 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号

大 正 製 薬 株 式 会 社 内

電 話 (東 京) 9 8 5 - 1 1 1 1

氏 名 弁 理 士 (7 4 1 1) 北 川 富 造



5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

6. 補正の内容

- (1) 明細書第2ページ第12行の「主体」を「生体」に訂正する。
- (2) 明細書第8ページ第11行の「mp 79~84℃」と同第12行の「NMR」値の間に「これをエタノールに溶解し、水に分散させて得られる粉末は mp 117~117.5℃を示し、265~268℃で分解する。」を追加する。